

## Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов

Г. Н. Енгальчева, Р. Д. Сюбаев, Д. В. Горячев

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

*Статья поступила 03.03.2017 г. Принята к печати 29.05.2017 г.*

**Резюме:** Обоснованы подходы к экспертной оценке результатов доклинических исследований фармакологической безопасности лекарственных средств. Освещены исторические аспекты формирования регуляторных требований и научно-методических рекомендаций к проведению данного вида исследований, приведена классификация различных видов исследований фармакологической безопасности, изложены общие требования к изучению основной батареи тестов, последующих и дополнительных исследований, рассмотрены цели и основные задачи их проведения, приведены примеры тестов. Определено основное содержание экспертного анализа, включающего методологическую базу исследований, результаты исследований, характеристику профиля безопасности лекарственного препарата, интерпретацию доклинических данных, характеристику факторов риска и прогнозируемого профиля клинической безопасности для пациентов.

**Ключевые слова:** лекарственные средства; фармакологическая безопасность; доклинические исследования безопасности; экспертные критерии; интерпретация результатов исследований.

**Библиографическое описание:** Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Горячев ДВ. Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств: экспертная оценка полученных результатов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(2): 92–97.

В настоящее время фармакологические исследования принято подразделять на три категории: первичные фармакодинамические исследования, вторичные фармакодинамические исследования и изучение фармакологической безопасности [1]. Исследования первичной фармакодинамики — это изучение механизма действия и эффектов действующего вещества в отношении его целевой терапевтической мишени. Вторичные фармакодинамические исследования — это изучение механизма действия и эффектов вещества, не связанных с его целевой терапевтической мишенью. Под исследованиями фармакологической безопасности подразумеваются исследования, направленные на изучение потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов активного действующего вещества со стороны физиологических функций в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону и выше.

В некоторых случаях сведения о первичных и вторичных фармакодинамических эффектах действующего вещества могут иметь важное значение для оценки безопасности разрабатываемого препарата, поэтому их также необходимо рассматривать наряду с результатами исследований фармакологической безопасности.

Государственная регистрация лекарственных препаратов в России осуществляется на основании Федерального закона Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [2]. Регистрация осуществляется по результатам экспертизы качества лекарственного препарата для медицинского применения и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата [3, 4]. В рамках формирования единой нормативно-правовой базы Евразийского экономического союза в сфе-

ре лекарственного обращения, вопросы экспертных подходов к оценке фармакологической безопасности лекарственных препаратов приобретают актуальное значение.

### ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Важность проведения специальных исследований безопасности для предсказания нежелательных побочных эффектов разрабатываемого лекарственного препарата на жизненно важные системы организма со всей очевидностью встала в середине 1990-х годов. Это было вызвано отзывом с рынка противогистаминного препарата терфенадин в связи с развитием жизнеугрожающих эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне его применения.

В конце 1990-х годов регуляторные органы Европы и США признали важность доклинического изучения влияния лекарственных средств на физиологические показатели. В ноябре 2000 года было утверждено Руководство ICH S7A, посвященное общим принципам проведения исследований фармакологической безопасности, а в 2005 году (Руководство ICH S7B, посвященное изучению потенциальных кардиотоксических эффектов лекарственных средств [5, 6]. С момента принятия Руководства S7A фармакологическая безопасность стремительно развивается уже как самостоятельная дисциплина, которая объединяет экспериментальную фармакологию, физиологию и лекарственную токсикологию. В 2001 году создано международное Общество по фармакологической безопасности — Safety Pharmacology Society [7]. В 2013 году Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Мини-

стерства здравоохранения Российской Федерации издало методические рекомендации по изучению фармакологической безопасности лекарственных средств [1], в 2016 году введен в действие ГОСТ Р 56700–2015, посвященный доклиническим исследованиям фармакологической безопасности [8]. В рамках регулирования обращения лекарственных средств Евразийского экономического союза в 2016 году утверждены Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, которые регламентируют также и требования к экспертной оценке исследований фармакологической безопасности [9]. Республика Казахстан в III квартале 2017 года представит проект Руководства по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения.

### ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Согласно современным требованиям, исследования фармакологической безопасности проводятся с целью:

- выявления нежелательных фармакодинамических эффектов, которые могут иметь значение для безопасного применения препарата при проведении клинических исследований;
- оценки неблагоприятных эффектов, выявленных в токсикологических или клинических исследованиях;
- изучения механизма развития неблагоприятных эффектов (как наблюдавшихся, так и подозреваемых).

Изучение фармакологической безопасности подразделяется на обязательные, последующие (уточняющие) и дополнительные исследования (табл. 1).

В первую очередь необходимо изучить влияние препарата на жизненно важные системы организма: сердечно-сосудистую, дыхательную и центральную нервную. Это так называемая «Основная батарея тестов», которая, согласно современным требованиям, должна быть проведена до первого применения препарата у человека [1]. При выявлении каких-либо негативных фактов проводят последующие (уточняющие) исследования с целью углубленного изучения данных эффектов (табл. 2).

Изучение влияния препарата на центральную нервную систему в рамках проведения основной ба-

Таблица 1

### ВИДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Вид исследования	Основные задачи
Обязательные («Основная батарея тестов»)	Изучение влияния на жизненно важные системы <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сердечно-сосудистую</li> <li>• Дыхательную</li> <li>• Центральную нервную</li> </ul>
Последующие (уточняющие)	Углубленное изучение эффектов, выявленных при проведении исследований «Основной батареи тестов»
Дополнительные	Изучение влияния на органы и системы, функции которых могут быть временно нарушены <ul style="list-style-type: none"> <li>• Выделительная</li> <li>• Желудочно-кишечный тракт</li> <li>• Иммунная</li> </ul>

Таблица 2

### ПРИМЕРЫ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА НА ФУНКЦИЮ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

Система	Исследования	
	обязательные	последующие (уточняющие)
Сердечно-сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Артериальное давление</li> <li>• Частота сердечных сокращений</li> <li>• ЭКГ</li> <li>• Опыты в условиях <i>in vivo</i>, <i>in vitro</i> и/или <i>ex vivo</i> (включая оценку реполяризации и проводимости)</li> <li>• Исследования в условиях телеметрии</li> <li>• Прочие</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сердечный выброс</li> <li>• Сократимость желудочков</li> <li>• Сопrotивляемость сосудов</li> <li>• Эффекты эндогенных/экзогенных веществ на сердечно-сосудистую систему</li> <li>• Прочие</li> </ul>
Центральная нервная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Двигательная активность</li> <li>• Изменения в поведении</li> <li>• Координация движений</li> <li>• Чувствительность и двигательные рефлексы</li> <li>• Температура тела</li> <li>• Прочие</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Поведенческие фармакологические исследования</li> <li>• Обучение, память</li> <li>• Лиганд-специфическое связывание</li> <li>• Судорожный порог</li> <li>• ЭЭГ</li> <li>• Прочие</li> </ul>
Дыхательная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клиническое наблюдение за животными, как правило, не позволяет адекватно оценить влияние препарата</li> <li>• Необходимы количественные методы оценки, исследования в условиях телеметрии</li> <li>• Прочие</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сопrotивление дыхательных путей</li> <li>• Эластичность легочной ткани</li> <li>• Артериальное давление в легочных сосудах</li> <li>• Газы крови</li> <li>• рН крови</li> <li>• Прочие</li> </ul>

## ПРИМЕРЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

<b>Мочевыделительная система</b> (влияние на функциональные показатели почек)	Моча (цитология, электролитный баланс, осмолярность, рН, белок, объем, креатинин, прочие)
<b>Пищеварительная система</b>	Желудочная секреция, секреция желчи, эвакуаторная функция желудка, пропульсивная активность кишечника, поражение желудочно-кишечного тракта (гастро-, гепатотоксические эффекты), прочие
<b>Вегетативная нервная система (ВНС)</b>	Связывание с рецепторами ВНС, функциональная реакция на введение агонистов или антагонистов ( <i>in vitro</i> или <i>in vivo</i> ), прямая стимуляция нервов и оценка реакции сердечно-сосудистой системы, барорефлексы, прочие

тареи тестов должно включать оценку его влияния на двигательную активность и изменение поведения животных, координацию движений, чувствительность и двигательные рефлексы, температуру тела. Используют, как правило, тест Ирвина или его модификацию. Это позволяет оценить проявления потенциального нейротоксического, поведенческого, нейродегенеративного или психотропного действия препарата. Также необходимы сведения о влиянии препарата на температуру тела.

При изучении влияния препарата на сердечно-сосудистую систему в рамках проведения основной батареи тестов в опытах *in vivo* необходимо оценить артериальное давление, частоту сердечных сокращений, электрокардиограмму, представить результаты экспериментов *in vitro* и *ex vivo*, в том числе оценку реполяризации и проводимости. Рутинным является изучение кардиотоксичности в условиях *in vitro* по связыванию препарата с HERG-клетками с геном специфических калиевых каналов сердца человека. Блокада этих каналов приводит к смертельно опасным последствиям: нарушению реполяризации миокарда, увеличению продолжительности QT-интервала и желудочковой тахикардии. Для детекции способности препарата индуцировать пролонгацию QT-интервала часто проводят исследования на изолированных волокнах Пуркине животных. Исследования *in vivo* целесообразно проводить в условиях телеметрии на бодрствующих животных. Телеметрические исследования относятся либо к неинвазивным, либо к малоинвазивным методам. В первом случае используют телеметрический жилет, во втором — животному вживляют датчик. Снятые показания обрабатывают с помощью компьютерных программ. Прочие исследования *in vitro* и *ex vivo* могут быть частью исследования специфической фармакологической активности, но поскольку фармакологическая безопасность входит в блок исследований безопасности препарата, эти исследования должны быть проведены в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики.

При изучении влияния препарата на дыхательную систему необходимо иметь в виду, что клиническое наблюдение за животными, как правило, не позволяет адекватно оценить влияние препарата на дыхательную систему. Необходимы количественные методы оценки (в том числе оценка дыхательного объема, насыщения крови кислородом и др.: плетизмография, пульсоксиметрия), а также исследования в условиях телеметрии.

В таблице 2 приведены примеры последующих (уточняющих) исследований фармакологической безопасности. Для оценки влияния препарата на центральную нервную систему могут применяться пове-

денческие фармакологические исследования, влияние на обучение и память, судорожный порог, электроэнцефалографические исследования, изучение лиганд-специфического связывания и др.

Последующие исследования влияния препарата на сердечно-сосудистую систему могут включать оценку сердечного выброса, сократимости желудочков, сопротивляемости сосудов, эффектов эндогенных или экзогенных веществ на сердечно-сосудистую систему и др.

Последующие исследования влияния препарата на дыхательную систему могут включать изучение влияния препарата на сопротивление дыхательных путей, эластичность легочной ткани, легочное артериальное давление, газовый состав крови, рН крови и так далее. Однако в последнее время зарубежные разработчики практически все эти исследования проводят при изучении основной батареи тестов.

Влияние препарата на органы и системы, функция которых может быть временно нарушена без причинения непоправимого вреда организму, является предметом дополнительных исследований. В таблице 3 приведены примеры дополнительных исследований влияния препарата на мочевыделительную, пищеварительную и вегетативную нервную систему.

Дополнительные исследования проводят, если препарат принадлежит к определенному химическому классу или фармакотерапевтической группе, для которых известна способность вызывать нежелательные реакции; при наличии сведений, имеющих значение для безопасности применения препарата у человека. Эти сведения могут быть получены:

- из базового фармакологического исследования;
- при проведении клинических исследований;
- из источников фармаконадзора;
- из литературных источников.

Инициатором дополнительных исследований наряду с разработчиком могут являться регуляторные органы.

Исследования фармакологической безопасности необходимо проводить в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики (GLP). Также в соответствии с GLP изучают вторичные фармакодинамические свойства, если вторичный ответ вносит основной вклад в оценку неблагоприятных эффектов.

## ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРТИЗЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Исследования фармакологической безопасности проводят прежде всего для новых препаратов. Если

разрабатываемый препарат обладает новым механизмом действия, может потребоваться разработка специальных экспериментальных методик для оценки его безопасности. Изучение фармакологической безопасности лекарственных препаратов, разрешенных для медицинского применения, необходимо в том случае, если выявлены нежелательные эффекты (причем это могут быть и нежелательные эффекты, зафиксированные для аналогов как по фармакологическому действию, так и по структуре), предлагается применять препарат в новой популяции пациентов, или же предложен принципиально новый путь введения.

При экспертизе результатов доклинических исследований безопасности оценивают научную обоснованность программы доклинических исследований лекарственного препарата, выбор экспериментальной модели исследования и тест-систем, объем выполненных доклинических исследований с целью установления его фармакодинамических эффектов, механизма действия и потенциальных побочных действий, интерпретацию разработчиком полученных результатов доклинических исследований, которые представил разработчик, и методы статистической обработки результатов доклинических исследований. Всё вышеизложенное также является предметом экспертизы при оценке результатов изучения фармакологической безопасности.

При экспертизе научной обоснованности программы изучения фармакологической безопасности оценивают, насколько учтены разработчиком следующие факторы:

- фармакодинамические эффекты, связанные с механизмом действия лекарственного средства;
- нежелательные эффекты, характерные для аналогов по структуре и действию;
- нежелательные эффекты вследствие рецепторного связывания;
- результаты, полученные
  - при изучении вторичных фармакодинамических эффектов
  - в токсикологических исследованиях
  - при клиническом применении препарата.

Особое внимание необходимо обращать на класс-специфические эффекты препарата, поскольку они нередко являются фактором, лимитирующим широту терапевтического действия отдельных групп лекарственных средств. Отсутствие детального анализа класс-специфических свойств при интерпретации результатов доклинических исследований оригинального лекарственного средства не позволяет получить корректную фармакотоксикологическую характеристику риска [10].

Подлежит оценке чувствительность тест-системы, ее адекватность. Для обеспечения воспроизводимости результатов модель должна быть стандартизована. При использовании животных разработчик должен обосновать вид (его релевантность), пол, возраст, фармакодинамический ответ, фармакокинетические параметры.

Размер выборки должен быть достаточным для статистической достоверности и научной интерпретации полученных данных. Путь введения препарата, по возможности, должен соответствовать клиническому и обеспечивать экспозицию не ниже, чем при клиническом применении. Фармакологическую безопасность необходимо изучить с использованием всех способов введения препарата. Для корректной

интерпретации экспериментальных результатов целесообразно использовать как позитивный, так и негативный контроль.

Исследуемый диапазон доз/концентраций должен позволить определить зависимость эффекта от дозы/концентрации; гарантировать обнаружение эффекта изучаемого вещества (при отсутствии эффекта необходимо представить обоснование выбранных доз). Дозы, вызывающие нежелательные эффекты, необходимо сравнить с дозами, оказывающими первичное фармакодинамическое действие.

При изучении фармакологической безопасности используют, как правило, однократное введение препарата. Вместе с тем, если фармакодинамические эффекты развиваются в результате терапии определенной продолжительности или полученысторажающие результаты при повторном введении препарата, необходимо оценить обоснование разработчика выбранной длительности введения препарата животным.

При проведении экспертизы необходимо учитывать показания к применению лекарственного средства, в зависимости от которых доклиническое изучение его влияния на какую-либо систему организма (помимо центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной) может оказаться чрезвычайно важным и потребовать первоочередной оценки. Например, при разработке препарата для терапии болезни Крона необходимо оценить его влияние на пищеварительный тракт, при разработке препарата для терапии первичной гипертензии — на функцию почек и т.д. Изучение потенциала развития лекарственной зависимости является обязательным для всех препаратов нейротропного действия или имеющих структурное сходство с психотропными препаратами [11].

При экспертизе учитывают стадию клинической разработки препарата. Если предполагается впервые применять препарат у человека, то разработчик обязан представить результаты исследований «Основной батареи тестов» фармакологической безопасности. Также эксперту необходимо оценить целесообразность проведения дополнительных исследований, если имеются данные о неблагоприятном влиянии препарата на прочие системы и органы или препарат разрабатывается для терапии определенных заболеваний.

Для получения разрешения на проведение клинических исследований второй и третьей фазы необходимо оценить целесообразность проведения дополнительных исследований фармакологической безопасности для уточнения или объяснения выявленных или подозреваемых неблагоприятных клинических эффектов.

Для получения разрешения на медицинское применение препарата исследования фармакологической безопасности должны быть проведены в полном объеме. Исследования фармакологической безопасности имеют принципиальное значение для прогнозирования риска критических изменений физиологических функций организма, их недостаточность может приводить к редуцированной оценке важных функциональных параметров [12]. Отсутствие каких-либо видов исследований фармакологической безопасности должно быть научно обосновано разработчиком.

Полноценная характеристика профиля токсичности лекарственного средства, включающая результаты доклинического исследования фармакологиче-

ской безопасности, требуется не только для оценки риска класс-специфических эффектов на этапе клинической разработки препарата, но также и для анализа происхождения нежелательных реакций, регистрируемых системой фармаконадзора при его медицинском применении [13].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования фармакологической безопасности являются неотъемлемой частью изучения безопасности новых лекарственных препаратов. Обязательно к изучению подлежат влияние препарата на функцию сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной систем. Рекомендуется включать в регистрационное досье обоснование нецелесообразности проведения последующих и дополнительных исследований при их отсутствии. Исследования фармакологической безопасности должны соответствовать правилам надлежащей лабораторной практики. При экспертной оценке проведенных исследований используются критерии, учитывающие группу, к которой относится препарат, и конкретные условия его применения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. 1. М.: Гриф и К; 2013.
2. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Available from: <https://goo.gl/5KYWwR>.
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. № 750н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов». Available from: <https://goo.gl/wz7nMH>.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 декабря 2012 г. № 1041н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2010 г. № 750н «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов». Available from: <https://goo.gl/Dt7EBm>.
5. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (S7A) 2000. Available from: <https://goo.gl/h2dG2M>.
6. Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (S7B) 2005. Available from: <https://goo.gl/5W0wSG>.
7. What is Safety Pharmacology? Available from: <https://goo.gl/etRTwe>.
8. ГОСТ Р 56700–2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности. М.: Стандартинформ; 2016.
9. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Available from: <https://goo.gl/s9NsVS>.
10. Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Васильев АН. Интерпретация класс-специфических эффектов в доклинических исследованиях безопасности лекарственных средств. Сеченовский вестник 2016; 2(24): 11–2.
11. Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Васильев АН. Современные требования к доклиническому изучению наркологической безопасности нейротропных лекарственных средств. Обзорение психиатрии и медицинской психологии 2014; Прил.: 74–5.
12. Енгальчева ГН, Сюбаев РД, Васильев АН, Снегирева АА, Верстакова ОЛ. Оценка фармакологической безопасности лекарственных средств в доклинических исследованиях. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (1): 10–3.
13. Романов БК, Аляутдин РН, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Типовой мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ). Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (2): 11–27.

### ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.  
 Енгальчева Галина Нинелевна. Заместитель начальника управления экспертизы № 4 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. биол. наук.  
 Сюбаев Рашид Даутович. Начальник управления экспертизы № 4 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук.  
 Горячев Дмитрий Владимирович. Директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук.

### АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Сюбаев Рашид Даутович; Subaev@exppmed.ru

## SAFETY PHARMACOLOGY STUDIES OF MEDICINAL PRODUCTS: EVALUATION OF RESULTS

G. N. Engalycheva, R. D. Syubaev, D. V. Goryachev

Federal State Budgetary Institution  
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
 of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
 Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract:** The article substantiates approaches to evaluation of results obtained in preclinical safety pharmacology studies. It describes historical background for the development of regulatory requirements and methodological recommendations for performance of such studies, provides a classification of various types of safety pharmacology studies, lays down general requirements for examination of the main battery of tests as well as subsequent and additional tests, examines the aims and main tasks of such studies, and cites examples of tests. The authors define the main scope of expert evaluation which includes the methodological basis of studies, results of studies, characterisation of a medicine's safety profile, interpretation of preclinical data, assessment of risk factors and an anticipated clinical safety profile for patients.

**Key words:** medicines; safety pharmacology; preclinical safety studies; expert criteria; interpretation of study results.

**For citation:** Engalycheva GN, Syubaev RD, Goryachev DV. Safety pharmacology studies of medicinal products: evaluation of results. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(2): 92–97.

## REFERENCES

1. Guidance on evaluation of medicines. V. I. Moscow: Grif i K; 2013 (in Russian).
2. Federal Law of the Russian Federation of 12.04.2010, No. 61-FZ «On Circulation of Medicines». Available from: <https://goo.gl/5KYWwR> (in Russian).
3. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 26.08.2010, No. 750n «On approval of rules of expert evaluation of medicinal products for human use, and of the expert commission opinion form». Available from: <https://goo.gl/wz7nMH> (in Russian).
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 13.12.2012, No. 1041n «On amendments to the Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 26.08.2010, No. 750n «On approval of rules of expert evaluation of medicinal products for human use, and of the expert commission opinion form». Available from: <https://goo.gl/Dt7EBm> (in Russian).
5. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (S7A) 2000. Available from: <https://goo.gl/h2dG2M>.
6. Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (S7B) 2005. Available from: <https://goo.gl/5W0wSG>.
7. What is Safety Pharmacology? Available from: <https://goo.gl/etRTwe>.
8. State Standard R 56700 – 2015. Medicinal products for human use. Pre-clinical safety pharmacology studies. Moscow: Standartin-form; 2016 (in Russian).
9. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of 03.11.2016, No. 78 «On rules of registration and evaluation of medicinal products for human use». Available from: <https://goo.gl/s9NsVS> (in Russian).
10. Engalycheva GN, Syubaev RD, Vasiliev AN. Interpretation of class-specific effects in preclinical safety studies of drugs. Sechenovskiy vestnik 2016; 2(24): 11–2 (in Russian).
11. Engalycheva GN, Syubaev RD, Vasiliev AN. Modern requirements to preclinical studies of narcological safety of neurotropic drugs. Obzrenie psikiatrii i meditsinskoy psihologii 2014; Suppl.: 74–5 (in Russian).
12. Engalycheva GN, Syubaev RD, Vasiliev AN, Snegireva AA, Verstakova OL. Preclinical safety pharmacology evaluation of medicinal products The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2013; (1): 10–3 (in Russian).
13. Romanov BK, Alyautdin RN, Glagolev SV, Polivanov VA. Typical pharmacovigilance system master file (PSMF). Safety and Risk of Pharmacotherapy 2016; (2): 11–27 (in Russian).

## AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

*Engalycheva GN.* Deputy Head of Division No. 4 for Medicinal Products' Evaluation of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Biological Sciences.

*Syubaev RD.* Head of Division No. 4 for Medicinal Products' Evaluation of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences.

*Goryachev DV.* Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences.

## CONTACT E-MAIL

Syubaev Rashid Dautovich; [Subaev@expmed.ru](mailto:Subaev@expmed.ru)